UNIVERSITE PARIS-SUD - FACULTE DE MEDECINE
PARIS - SUD

ANNEE 1973 N°

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

PIERRE LEVY
né le 11 avril 1947 à Oujda (Maroc)

Présentée et soutenue publiquement le 197

Guérison du Cancer bronchique et Carcinomes bronchiques successifs

Président : Monsieur le Professeur J.B. BOUVIER

UNIVERSITE PARIS-SUD - FACULTE DE MEDECINE
PARIS - SUD

EE 1973 N°

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

PIERRE LEVY

né le 11 avril 1947 à Oujda (Maroc)

Présentée et soutenue publiquement le 197

Guérison du Cancer bronchique et Carcinomes bronchiques successifs

Président : Monsieur le Professeur J.B. BOUVIER

UNIV.
LEIDEN,
BIBL.

A ma femme,

A mes filles,

A mon père,

A ma mère,

Je leur dois tout.

A mes grands parents,

A mes beaux-parents,

A ma soeur,

A tous ceux qui me sont chers.

A mes grands parents,

A mes beaux-parents,

A ma soeur,

A tous ceux qui me sont chers.

A Madame et Monsieur BAGAULT

pour l'appui et le réconfort que nous avons pu trouver auprès d'eux pendant nos études.

A tous mes amis.

A Monsieur le Professeur J.B. BOUVIER,

Chevalier de la Légion d'Honneur,
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin des Hôpitaux,

Que nous remercions respectueusement
pour avoir accepté la présidence de
notre thèse, et la somme de connaissances
que nous avons pu acquérir dans son
Service.

A Monsieur le Docteur R. DEPIERRE,

Médecin chef de Service de
Médecine et de Pneumologie
de l'Hôpital Paul Brousse,

Qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde reconnaissance pour nous avoir proposé le sujet de ce travail,

ainsi que pour ses conseils et sa collaboration judicieuse.

A Monsieur le Docteur R. DEPIERRE,

Médecin chef de Service de
Médecine et de Pneumologie
de l'Hôpital Paul Brousse,

Qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde reconnaissance pour nous avoir proposé le sujet de ce travail,

ainsi que pour ses conseils et sa collaboration judicieuse.

A Monsieur le Professeur Agrégé J. BERGER

Biologiste des Hôpitaux

qui nous a apporté son concours pour les problèmes anatomo-pathologiques que nous a posés ce travail.

A Madame le docteur A.M. SZEKELY

Assistante de biologie,

que nous remercions pour sa collaboration.

A mes Maîtres d'Externat,

Monsieur le docteur AUBERT
Monsieur le professeur BACH
Madame le docteur BOITELLE
Monsieur le docteur DEPIERRE
Monsieur le docteur LACOUR
Monsieur le docteur LE BRIGAND

A Monsieur le docteur FAUVET

A Monsieur le professeur agrégé SARRAZIN

A Monsieur le professeur agrégé FRIES.

Avec notre reconnaissance.

A Mademoiselle le docteur Françoise BAUMANN,

Chef de clinique assistant,

Qu'elle soit ici remerciée pour les conseils qu'elle nous a prodigués, non seulement dans ce travail mais également au cours de nos études.

A nos surveillantes et infirmières,

A tous ceux qui m'ont aidé dans ce travail.

A Monsieur le docteur AKRICHE

Pour les connaissances pratiques que
nous avons pu acquérir à ses côtés.

P L A N

I - INTRODUCTION

II - OBSERVATION PERSONNELLE

III - LES CANCERS BRONCHIQUES SUCCESSIFS ET INDEPENDANTS

A) Les cancers multiples
   a) historique
   b) fréquence des cancers multiples

B) Les cancers successifs

C) Les cancers bronchiques multiples, simultanés et indépendants

D) Guérison d'un cancer bronchique suivie d'un second cancer bronchique
   - tableau
   - revue de la littérature

IV - LA GUERISON DU PREMIER CANCER BRONCHIQUE

a) Guérison spontanée des cancers

b) Guérison spontanée des cancers bronchiques

c) Guérison chirurgicale du cancer bronchique

V - CONCLUSIONS

VI - BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

L'observation privilégiée de la succession, à 13 ans d'intervalle, de deux cancers bronchiques de nature histologique différente, peut apporter une contribution aux problèmes généraux de la carcinogénèse humaine et aux conditions de la guérison, toujours relative jusqu'ici, des cancers bronchiques.

Elle se situe dans le cadre des cancers viscéraux multiples qui sont connus depuis longtemps, mais deviennent de plus en plus fréquents, en raison sans aucun doute du progrès de la thérapeutique.

Les problèmes de la distinction et des relations de ces tumeurs multiples entre elles, simultanées ou successives, s'avèrent complexes et nous devrons les envisager dans leur ensemble pour bien situer et préciser les caractéristiques du cas que nous apportons.

OBSERVATION PERSONNELLE

Monsieur PRE.... Marcel, 46 ans, commis d'Agent de change, entre dans le Service du Professeur DELARUE et du Docteur DEPIERRE à l'Hôpital PAUL BROUSSE de VILLEJUIF, le 3 avril 1958 pour une image pulmonaire anormale, découverte trois semaines après un syndrome grippal avec toux, anorexie et amaigrissement modéré.

HISTOIRE DE LA MALADIE

Celle-ci a débuté trois semaines auparavant par des frissons avec fièvre à 40° pendant deux jours, toux, expectoration banale avec, cependant, un ou deux crachats striés de sang.

Traité en ville par Aspirine, Vitamine C, sans antibiothérapie.

Au décours de cet épisode grippal, persistance de la toux avec apparition d'une anorexie et d'un amaigrissement modéré, non chiffré.

Le 2 avril 1958, le malade est amené à consulter, une radioscopie montre alors une opacité anormale du lobe supérieur gauche. L'hospitalisation est décidée pour explorations complémentaires.

Antécédents

Aucun antécédent pathologique, ni médical, ni chirurgical.

Conditions d'existence

Fumeur : 30 cigarettes par jour depuis l'âge de 15 ans.

3 enfants : 18 ans, 11 ans, 3 ans ½ : bien portants

Régulièrement suivi en Médecine du Travail : radioscopie normale en 1957 (Cal de consolidation d'une fracture de la 10ème côte droite).

A l'entrée

Bon état général

Apyréxie

Toux fréquente, matutinale

Expectoration muco-purulente .

Examen somatique

Normal.

Radiographie pulmonaire (cliché de face et profil gauche)

Opacité dense, sus hilaire gauche à limite externe trabéculée, non homogène, entourée d'images moins denses, floconneuses, sans nécrose apparente, occupant dans l'ensemble le culmen.

Du point de vue biologique

- La numération et formule sanguine montraient un hyperleucocytose à 11 000 leucocytes, sans polynucléose (56%)
- Vitesse de sédimentation : 50 - 85 - 123 mm.
- Les recherches de BK à l'examen direct ainsi que les cultures sur milieu de Loewenstein resteront toujours négatives.
- L'examen de l'expectoration montre une flore banale, sans élément cytologique suspect.
- L'électrocardiogramme, ainsi que le reste du bilan biologique étaient normaux.

Dès lors, on pouvait évoquer trois diagnostics :

- une tuberculose pulmonaire gauche,
- une pneumopathie virale ou bactérienne,
- une néoformation broncho-pulmonaire lobaire supérieure gauche.

Une BRONCHOSCOPIE est alors pratiquée par le docteur PAILLAS montrant :

"L'orifice lobaire supérieur gauche est étroit mais on ne distingue aucune anomalie des muqueuses.
La bronche inférieure gauche est de calibre réduit, mais ses orifices sont parfaitement perméables, notamment celui du rameau de Nelson qui peut être examiné au télescope à vision latérale.
Aucune biopsie ne peut donc être faite, mais une aspiration est pratiquée dans l'orifice lobaire supérieur gauche".

L'EXAMEN CYTOLOGIQUE de ces produits d'aspiration (Professeur GOUYGOU) montre :

"La présence de polynucléaires, de cellules bronchiques desquamées et de quelques cellules à poussières. On trouve également un groupement cellulaire présentant une forte différenciation épidermoïde, avec un certain degré d'anisocytose et d'anisocaryose, mais il n'est pas possible de dire si cette formation est métaplasique ou néoplasique".

Dans le service, le malade continue à maigrir et on constate une accélération plus prononcée de la vitesse

de sédimentation : 93 - 110 - 125.

Les radiographies pulmonaires successives montrent une accentuation des opacités aboutissant à une opacification complète du sommet gauche.

Tout tend à faire soupçonner l'existence d'une néoformation, malgré la discussion histologique.

Aussi, une seconde BRONCHOSCOPIE est alors faite un mois plus tard, montrant : Docteur PAILLAS :

"des constatations identiques à celles effectuées au cours de la bronchoscopie précédente. L'orifice lobaire supérieur gauche est rétréci, mais les muqueuses qui le bordent sont très fines. On aperçoit dans la profondeur deux divisions bronchiques et l'on ne note aucun bourgeon, ni aucune sténose. Les orifices de la bronche culminale et de la bronche de la lingula ne sont qu'entrevus sur une partie de leur portion toute initiale. La mobilité bronchique est modérée".

Une nouvelle aspiration est faite dans la bronche lobaire supérieure gauche, montrant :

"également la présence de polynucléaires, de cellules bronchiques desquamées et quelques cellules à poussières, mais sans aucune image néoplasique". (Professeur GOUYGOU)

Devant l'impossibilité d'affirmer le diagnostic de néoformation bronchique, mais étant donné l'existence d'arguments de présomption importants (histoire clinique, évolution radiologique, accélération importante de la vitesse de sédimentation et doute histologique lors de la pre-

mière aspiration bronchique...) une intervention est décidée.

Bilan pré-opératoire

Le bilan biologique était strictement normal hormis la vitesse de sédimentation sanguine :

- groupe sanguin A rh +
- électrocardiogramme normal

Il n'existait aucune métastase cliniquement décelable.

Le malade est alors soumis à une antibiothérapie pré-opératoire (Spiramycine) et confié au chirurgien : il est opéré le 3 juin 1958.

Compte rendu opératoire (Docteur Daussy)

"Thoracotomie par résection de la 5ème côte. Plèvre libre. La tumeur est lobaire supérieure, mais il existe des ganglions au niveau de l'artère et dans l'atmosphère péribronchique dont le plus haut (dans l'arbre aortique) est prélevé immédiatement pour examen histologique.
Ce ganglion s'étant révélé néoplasique, il est fait une pneumonectomie gauche typique.
Bronches au catgut.
Fermeture sur un drain".

Compte rendu histologique de la pièce opératoire
(Docteur ABELANET)

"Il faut noter tout d'abord que le ganglion prélevé durant l'intervention, après inclusion dans la paraffine, n'était pas néoplasique. Quant à la tumeur, elle-même, il s'agissait

d'un CARCINOME EPIDERMOIDE DIFFERENCIE MATURE de la bronche culminale avec cancérisation diffuse de surface atteignant la bronche lobaire supérieure, l'origine de la lingulaire et la bronche souche.

Réticulose de surcharge des ganglions rétro-latéro-bronchiques et récurrentiels, en rapport probablement avec une pneumonie lipidique.

La recoupe chirurgicale ne présente aucun foyer néoplasique".

Les SUITES OPERATOIRES sont simples, si ce n'est l'apparition d'une dysphonie due à une paralysie recurrentielle gauche. Apyréxie totale. Etat général excellent.

Radiologiquement

Le poumon contro-latéral est normal, on ne note que l'épanchement résiduel de la pneumonectomie à gauche, le cadre osseux est normal.

Le MALADE SORT DU SERVICE le 27 juin 1958. Il est suivi de façon régulière en consultation jusqu'en décembre 1959. Au cours de ces différentes consultations, on note :

- en septembre 1958 : reprise de poids de 7 kilos

L'électrocardiogramme par rapport au tracé précédent l'intervention, montre un rythme sinusal identique, l'axe gauche de rotation anti-horaire, la position électrique horizontale. Par contre, sont apparus des troubles de la repolarisation évidents à type d'ischémie sous épicardique antéro-apexienne (ondes T négatives en DI, VL, V3, V4, V5). Ces anomalies en dehors de toute cardiopathie pouvant les

expliquer (pas d'hypertension artérielle, par d'angor...) sont à mettre sur le compte de l'intervention et des réactions péricardiques qui s'en sont suivies.

Epreuves fonctionnelles respiratoires : montrent une diminution de la capacité vitale et de la ventilation maximale, diminution non parallèle à l'amputation dénotant l'existence d'une distension alvéolaire compensatrice du poumon restant :

- V.E.M.S. : 61 %
- VR : 43 % de la capacité totale.
- Le 15 octobre 1958 : reprise du travail
- décembre 1958 : on note une légère amélioration de la dysphonie.
- avril 1959 : le malade a une activité tellement débordante, qu'il s'oblige de lui-même à ralentir sa cadence. La radiographie pulmonaire montre une accentuation de l'hyperclarté droite compensatrice, le reste est normal.
- de décembre 1959 à mars 1971, soit durant 11 ans, l'état général et pulmonaire est à tel point satisfaisant que le malade ne juge pas utile de consulter.
- En MARS 1971 : à la suite d'un épisode grippal avec, pendant trois jours, fièvre, toux, expectoration mucopurulente, striée de sang, apparition de douleurs lombaires avec irradiation à la face interne de la cuisse droite, qui justifient l'hospitalisation pour un bilan étiologique.
  Il est hospitalisé dans le Service du docteur DEPIERRE le 3 juin 1971.
  Il faut mentionner que les radiographies pulmonaires et osseuses, faites préalablement, ne montraient rien d'anormal sinon une ostéoporose vertébrale diffuse, avec arthrose en rapport avec l'âge.

A L'ENTREE :

Le malade nous avise qu'il a complètement cessé de fumer depuis la pneumonectomie en 1958.

Il accuse toujours des douleurs lombaires qui persistent inchangées.

- Il existe une toux peu importante
- Une expectoration muco-purulente, sans hémoptysie
- Sensation d'oppression thoracique
- Constipation depuis 15 jours
- Pas de fièvre
- Amaigrissement de 7 kilos en 6 semaines
- Anorexie et asthénie.

EXAMEN CLINIQUE

- Pleuro-pulmonaire : râles en fin d'ispiration à la base du poumon droit
- Cardio-vasculaire : Bruits du coeur bien frappés, souffle télésystolique de pointe
- Abdomen : dilaté

  avec hépatomégalie de quatorze centimètres sur la ligne mammelonnaire.
- Rachis : raideur rachidienne sans douleur provoquée
- Neurologique : Réflexes ostéo-tendineux vifs mais symétriques, pas de signe de compression médullaire. Pas de signe de Lassègue.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

- Hématologie : d'emblée l'attention est attirée par l'existence d'une myélocytose périphérique faisant évoquer la possibilité d'un processus métastatique médullaire osseux :

  . 4 550 000 Hématies

. 12,5 g/l d' hémoglobine

. 38 % d'hématocrite

. 1,2 % (55 000/Mm3 de réticulocytes)

. 300 000 Thrombocytes

. 137 000 leucocytes : 57 % de neutrophiles
0 % d'éosinophile
0 % de basophile
25 % de lymphocytes
5 % de monocytes
3 % de métamyélocytes
10 % de myélocytes

L'existence d'une carcinomatose médullaire est confirmée par le myélogramme qui révèle d'assez nombreuses cellules jeunes indifférenciées évoquant des cellules métastatiques.

- Hépatiques :

. Phosphatases alcalines très augmentées à 455 m U/ml

. Phosphatases acides : 13,1 mU/ml

. Transaminases : GO = 95 U reiter
90 U Reitman
} donc augmentées

. Taux de prothrombine à 60 %

. Rétention de la BSP altérée :
15 minutes = 36 %
45 minutes = 18 %

. Il était alors décidé une laparoscopie qui montrait :

"un foie effectivement très augmenté de volume avec un bord inférieur situé à environ un travers de main au-dessous du rebord costal. Ce foie apparaît le siège d'une sclérose assez marquée, mais sans cirrhose franche. Le parenchyme est de teinte rose pâle et sa consistance est ferme. Le bord

inférieur est mince. Mais surtout, les deux lobes apparaissent truffés de petits nodules blanchâtres dont les plus gros sont ombiliqués à leur sommet. La vésicule est normale, ainsi que le ligament rond. Pas de râte apparente. Le péritoine pariétal apparaît normal ainsi que ce qui est vu des anses intestinales. Pas d'ascite.

EN CONCLUSION : Gros foie scléreux sans cirrhose franche.

Multiples métastases hépatiques dans les 2 lobes.

Aucune biopsie n'est faite".

- Osseux : les radiographies du squelette, ne montrant rien de plus que celles qui avaient été faites en ville.
    - Les phosphatases acides voyaient leur taux augmenté à 37 mU/ml
    - Les phosphatases alcalines restaient à 460 mU/ml
    - Il n'existait pas d'hypercalcémie
        - Calcémie : 100 mg/litre
        - Phosphorémie : 27,5 mg/litre
    - D'autre part la vitesse de sédimentation restait accélérée
    - Les ionogrammes sanguins et urinaires subnormaux.

- DU POINT DE VUE THORACIQUE

La première radiographie pulmonaire du 4 juin 1971 ne montrait qu'une très importante sinistrocardie liée à la pneumonectomie et aucune anomalie à droite. En outre, il n'y avait pas d'image de lyse osseuse apparente.

- l'hématose : est perturbée par accentuation de l'anémie et troubles ventilatoires restrictifs et

Hématocrite : 27 %

pH : 7,50

Saturation de l'oxyhémoglobine : 93 %

pa O2 : 64 mm Hg

CO 2 plasmatique : 52,48 vol %

Pa CO2 : 30 mm Hg

- Les épreuves fonctionnelles respiratoires

  - capacité vitale : 1 1.5
  - V.E.M.S. : 0,950 1
  - $\frac{\text{V.E.M.S.}}{\text{CV}}$: 63 %
  - volume résiduel : 2,450 1.

Par rapport à l'examen de 1953 en post-opératoire, la capacité vitale est diminuée de 15 % et le rapport de Tiffeneau n'est pas modifié.

- AU TOTAL

Devant ce tableau deux diagnostics étaient évoqués :

- l'hypothèse la plus probable était celle de la reprise du processus néoplasique initial, avec métastases multiples
- de façon beaucoup plus aléatoire, on aurait pu évoquer la naissance d'un nouveau néoplasme, compte tenu de l'intervalle de temps écoulé depuis l'intervention.

L'évolution allait alors se précipiter empêchant d'entreprendre d'autres investigations (bronchoscopie en particulier).

- Le 24 juin 1971 : le malade entrait dans un subcoma favorisé par l'administration d'antalgiques majeurs, indispensables pour calmer les douleurs intenses.

Impossibilité d'une alimentation correcte expliquant l'hypercatabolisme avec élévation de l'azotémie : 1,30 g/l Tachycardie à 140/minute à l'électrocardiogramme.

On établit des perfusions pour maintenir un équilibre hydro-électrolytique correct.

La dernière radiographie pulmonaire confirme les présomptions en montrant le développement d'une opacité parahilaire droite et para-cardiaque dense, inhomogène avec quelques prolongements vers la périphérie.

- Le 27 juin 1971 : Malgré le traitement (corticothérapie, diurétiques) les troubles respiratoires s'accusent ainsi que l'oligo-anurie, la tachycardie.

Le malade cachectique décède dans un tableau d'anoxie avec troubles occlusifs et anurie.

- PROTOCOPE D'AUTOPSIE

Pratiquée le 28 juin 1971 par le Professeur BERGER.

Aspect du cadavre : assez émacié

- REGION THORACIQUE

. Squelette thoracique macroscopiquement normal.

. Plèvres : quelques adhérences au sommet et à la base droite.

. Poumon droit : poids 1200 grammes

Lobe supérieur oedémateux

Lobe de Nelson condensé et de coloration jaunâtre

Le lobe moyen et la pyramide basale sont d'aspect normal.

La paroi de la bronche lobaire inférieure est tomenteuse et indurée sur deux centimètres de long, à partir de un centimètre de l'origine de la lobaire moyenne. La tumeur qui est dure et de coloration blanchâtre s'étend dans le parenchyme avoisinant et a au total deux centimètres de diamètre.

. Artères pulmonaires normales.

. A gauche le moignon de la bronche souche est d'aspect tout à fait normal.

. Médiastin, veine cave inférieure, trachée sont normaux

. Ganglions médiastinaux : adénopathie métastatique de deux centimètres de long sur un centimètre de large, latéro-trachéale droite, et une masse adénopathique polylobée de quatre centimètres inter-trachéo bronchique.

. Le reste de la cavité thoracique : aorte, oesophage, coeur, ont été examinés et ne montraient rien de particulier.

- REGION ABDOMINALE

. Péritoine : pas de liquide

. Foie : 2800 grammes, rempli de nodules métastatiques ayant quelques millimètres à deux centimètres, ces nodules sont de coloration blanchâtre et assez friables, leur centre est ombiliqué et parfois hémorragique.

. Ganglions para-aortiques sans particularités

. Les autres éléments : estomac, duodénum, jejuno-iléon, colons, vésicule et voies biliaires, veine porte, rate, pancréas, aorte, veine cave inférieure étaient normaux.

. Reins, surrénales n'avaient pas de métastases de même que les uretères et les bassinets.

- RACHIS

. Les vertèbres lombaires sont pratiquement remplacées par une infiltration métastatique blanchâtre et hémorragique.

. La région cervicale, le pelvis n'étaient le siège d'aucune anomalie.

. L'encéphale ne présentait pas de localisation à la coupe

- EXAMEN HISTOLOGIQUE pratiqué par le Professeur Agrégé BERGER

. Bronche lobaire inférieure droite

Elle est envahie par une prolifération tumorale faite de petites cellules monomorphes d'aspect lymphocytoïde (cytoplasme peu abondant, noyau arrondi ou ovalaire, riche en chromatine). On ne voit pas de mitoses et il n'y a que peu de monstruosités nucléaires. Les cellules sont dispersées en nappe, le stroma se limitant à de fines bandes de collagène. La prolifération tumorale a détruit des éléments de la paroi bronchique, à l'exception des cartilages et infiltré largement le parenchyme pulmonaire avoisinant. L'artère lobaire inférieure droite dont l'adventice est envahie par la tumeur présente une endartérite fibreuse.

Le segment de Nelson est le siège d'une alvéolite macrophagique. Le reste du poumon est peu modifié.

- le moignon bronchique gauche, ne présente aucun signe de récidive tumorale.

. Ganglions médiastinaux

Les ganglions envahis sont entièrement remplacés par une prolifération tumorale de caractères identiques à celle de la bronche lobaire inférieure droite.

. Foie

Il est farci de métastases, allant d'amas de quelques cellules dans un sinusoïde aux nodules macroscopiques. Toutes ces métastases sont faites d'une prolifération de petites cellules identiques à celles de la tumeur bron-

chique. Le centre des plus volumineuses est le siège d'une nécrose hémorragique.

• Vertèbres

Le tissu osseux est remplacé par de vastes nappes monomorphes de petites cellules.

- le coeur, l'oesophage, la rate, l'estomac, la vésicule biliaire, l'intestin grêle et le colon, ainsi que le pancréas, la vessie, la prostate et l'hypohyse sont normaux.
- les reins, les surrénales sont normaux.
- la thyroïde renferme de nombreuses vésicules volumineuses renfermant une colloïde claire dont l'aspect est celui d'un goître à minima.

CONCLUSION

Carcinome anaplasique à petites cellules de la bronche lobaire inférieure droite ayant tous les caractères d'une tumeur primitive et ayant métastasé dans les ganglions médiastinaux, le foie et les vertèbres. Pas d'autres anomalies macroscopiques ni histologiques notables.

Coupe histologique de la deuxième tumeur : carcinome anaplasique à petites cellules type "Oat cell carcinoma".

AU TOTAL :

Il s'agit d'un homme de 46 ans atteint d'un cancer bronchique primitif, de type épidermoïde bien différencié mature, de la bronche lobaire supérieure gauche, ayant subi une pneumonectomie totale et qui, après 13 ans de vie professionnelle active, fait un autre cancer bronchique primitif, anaplasique à petites cellules, de la bronche lobaire inférieure droite, d'évolution envahissante, d'emblée métastatique qui entraîne rapidement le décès.

L'autopsie confirme bien la guérison du premier cancer, permet d'établir l'histologie précise du deuxième cancer, prouvant ainsi qu'il s'agissait bien de deux cancers primitifs, indépendants l'un de l'autre et successifs.

Dans l'étude de cette observation, plusieurs points méritent d'être soulignés.

1. La survie d'excellente qualité avec réadaptation fonctionnelle et sociale parfaite de 13 ans témoigne que la pneumonectomie - même à 50 ans - peut être bien tolérée.
2. Le fait que le malade n'avait plus fumé depuis l'exérèse chirurgicale de son poumon
3. La guérison du premier cancer.
4. Cependant, le deuxième cancer qui se développe n'est pas sur un autre viscère mais sur le poumon restant.
5. Cette deuxième tumeur est d'un type très différent de la première et n'obéit sûrement pas aux mêmes conditions carcinogénétiques.

Cette observation nous conduit donc à envisager :

1. Ce problème nouveau,dont les exemples sont encore rares, des cancers bronchiques successifs et indépendants.
2. La question de la guérison réelle du premier des deux cancers (sans manier le paradoxe, pensons-nous).

LES CANCERS BRONCHIQUES

—— SUCCESSIFS ET INDEPENDANTS ——

Les cancers successifs sont de connaissance déjà ancienne, comme nous l'avons mentionné au début de ce travail, ainsi que les cancers simultanés avec lesquels ils constituent le problème des cancers multiples.

A - LES CANCERS MULTIPLES

Il est bon de rappeler que le terme de "multiple" sous-entend la notion de tumeurs indépendantes l'une de l'autre, sans filiation directe de l'une à l'autre (par les processus invoqués de transport cellulaire donnant, au voisinage, une greffe, à distance une métastase).

Or, ce caractère d'autonomie de chaque tumeur s'avère en pratique difficile à déterminer. Certes, il est convenu de ne pas faire rentrer dans le cadre des cancers multiples les tumeurs d'origine multicentrique d'emblée d'un même organe ou tissu (les cancers de la peau et des cicatrices de brûlures en fournissent les plus fréquents exemples). La distinction est plus discutable lorsqu'il s'agit de cancers bilatéraux d'organes symétriques, comme le sein ou les bronches ; selon la localisation, l'espace de temps qui sépare les tumeurs, les partisans de la métastase ou de la multiplicité s'affrontent.

Le problème n'est pas nouveau et mérite un rappel historique emprunté en grande partie à CHAVY et PIET :

a - HISTORIQUE

La première observation de cancers multiples est

classiquement attribuée à BILLROTH en 1897. En réalité, BROCA, en 1852, et ROKITANSKI, en 1855, parlaient déjà des tumeurs multiples ; WOLKMAN, en 1874, employait le terme de "multiplicité primaire".

Puis, au cours des années, les publications devinrent de plus en plus nombreuses si bien que :

- PUHR, en 1924, publiait 219 cas de tumeurs multiples sur 6718 autopsies de cancers, soit un pourcentage de 3,2 %
- WARREN et GATES, en 1932, rapportent 1259 cas de cancers multiples à la suite d'une étude portant sur 115 000 autopsies, soit 1,09 %.
- En 1956, DESAIVE nous rapporte que, pendant une période de 30 ans (1925 - 1955), 13 341 cancéreux ont été reçus au Centre anti-cancéreux de LIEGE : la répartition était de 12 953 cancers simples, 308 cancers multiples (287 doubles, 19 triples, un quadruple, un quintuple), ce qui fait un pourcentage de 2,3 % des cancers.
- M. ABBES, en 1968, rapporte que sur 2462 cancers enregistrés au Centre anti-cancéreux de NICE, entre 1961 et 1967, il y avait 100 cancers multiples (90 doubles et 10 triples) soit une moyenne de 4 %.

A la suite de ces travaux, on constate que le problème des cancers multiples n'est pas simple et que pour leur identification et classification deux tendances s'affrontent :

1°) la conception de VERNEUIL acceptée plus tard par ROUSSY et toujours actuellement par de nombreux auteurs, qui admet que des tumeurs multiples de même type histologique, peuvent - dans certaines circonstances - être considérées indépendantes l'une de l'autre. Il ne paraît pas douteux qu'elle énonce une vérité mais il est non moins douteux que, dans chaque cas pris en particulier, la reconnaissance de l'indépendance des tumeurs entre elles comporte une part d'arbitraire.

Il n'est logique en somme d'avancer, en toute vraisemblance, que deux tumeurs de même type histologique doivent être indépendantes l'une de l'autre que du fait que, dans des circonstances analogues, on a constaté l'existence de deux tumeurs de type histologique différent. Celles-ci, par définition, ne peuvent avoir de liens directs entre elles.

2°) La seconde conception, celle de BILLROTH et de BARD, si elle est certainement trop restrictive, est seule à comporter une certitude scientifique en exigeant que la structure histologique soit différente pour affirmer qu'il s'agit de cancers multiples.

b - FREQUENCE DES CANCERS MULTIPLES

En raison, sans doute, de la variabilité des critères adoptés par les auteurs, mais aussi sans doute de leur type de recrutement, des contrôles anatomiques pratiqués ou non, et de l'attention portée au problème, le taux des can-

cers multiples varie dans des marges assez importantes suivant les travaux, les extrêmes étant de 1,8 % (FAUVET) et de 8,8 % (GORIAINOVA).

L'étude de P. DESAIVE relève le fait important que le taux de cancers multiples qu'il décèle, pourtant relativement bas, puisqu'il est de 2,92 %, est nettement supérieur au nombre attendu par coïncidence statistique qui serait de 1,32 %. Ceci fait intervenir une notion importante, celle d'un terrain favorable au développement des tumeurs, qui rendrait compte de la survenue des cancers multiples.

Les recherches de MOERTEL et COLL. en 1961 mettent en évidence le rôle de l'hérédité.

En effet, sur trois groupes d'individus :

- GROUPE I : 782 personnes atteintes de tumeurs multiples
- GROUPE II : 782 personnes atteintes de tumeur unique
- GROUPE III : 782 personnes non atteintes de cancer

il ne constate pas de différence significative entre le nombre de cancers découverts dans les familles des groupes II et III, autrement dit, les familles dont l'un des membres a fait une tumeur unique ne sont pas plus exposées que les familles chez lesquelles il n'y a jamais eu de cancer.

Par contre, le nombre des cancers dans les familles dont l'un des membres a fait des cancers multiples (groupe I) est de 26 % plus élevé que dans celles du groupe III.

Il semble donc que les familles de cancéreux multiples soient plus exposées au cancer que celles des malades atteints d'une seule tumeur, ou celles où l'on n'a pas décelé de cancer.

BUCALOSSI, dans un travail analogue, fait des constatations semblables : sur 1384 membres de familles de malades à tumeurs multiples, il y a 112 malades atteints de cancer, soit 6,9 %. Alors que sur 1586 membres de familles des sujets non atteints de cancer, il y a seulement 59 néoplasmes, soit 2,7 %. La différence est nette chez les ascendants et collatéraux directs.

B - LES CANCERS SUCCESSIFS

Ils sont dits tels lorsqu'existe entre la connaissance clinique de chacun d'eux, un intervalle de temps suffisant. Vu la latence habituelle, la lenteur fréquente du développement d'une tumeur à son début, il a été proposé une durée de 6 mois au minimum pour les distinguer des cancers simultanés : d'autres exigent un délai de 2 ans, voire de 5 ans, cette discussion théorique est d'ailleurs sans portée.

Plus intéressante est l'histoire naturelle en quelque sorte des cancers successifs.

1°) P. DESAIVE relève que la fréquence de participation d'un type déterminé de cancer à une association de deux ou plusieurs néoplasmes, dépend essentiellement de deux facteurs :

- sa fréquence en tant que cancer simple
- la durée de son évolution, corrigée ou non par la thérapeutique

Il va de soi que plus un cancer est fréquent, plus il existe de probabilités qu'il participe à une association et de même plus son évolution est lente ou prolongée par la thérapeutique, plus il laisse au porteur le temps d'avoir (par le seul jeu de hasard) une autre localisation cancéreuse.

Les faits observés confirment d'ailleurs ce raisonnement : les cancers de première localisation sont le plus souvent les cancers cutanés, cutanéo-muqueux, mammaires et utérins, dont l'évolution est souvent prolongée, voire favorable, alors que les cancers gastriques et bronchiques, malgré leur fréquence, limitent leur rôle à une seconde ou troisième localisation.

Chez l'homme les associations les plus fréquentes sont les cancers tégumentaires suivis des cancers des muqueuses digestives ; chez la femme on relève surtout l'association glandes mammaires - organes génitaux.

2°) Les progrès de la thérapeutique des cancers, depuis un certain nombre d'années, viennent accentuer ce caractère épidémiologique des cancers successifs et ont élevé au rang de première localisation des tumeurs n'y figurant pas jusqu'ici, tels les cancers bronchiques.

L'histoire clinique des cancers multiples est étudiée par ABBES et Coll. qui établissent des notions impor-

tantes. Tout d'abord il est intéressant de remarquer qu'il ne semble pas y avoir de potentialisation de la gravité d'une tumeur par l'autre. Chaque tumeur évolue selon son rythme classique et personnel et le destin du malade est fixé par la tumeur au plus haut potentiel évolutif, qui est habituellement la seconde (cas de notre observation personnelle).

D'autre part, la deuxième ou troisième tumeur ne voit pas sa malignité accusée du fait qu'elle a été précédée d'un premier cancer, ni par les traitements auxquels on a éventuellement recouru pour juguler la première tumeur.

C - LES CANCERS BRONCHIQUES MULTIPLES, SIMULTANES ET INDEPENDANTS

Le problème se trouve ici beaucoup plus circonscrit puisque le champ d'observation se concentre sur un seul organe, bien que double.

Il faut éliminer tout d'abord, par principe, cette forme très particulière qu'est le cancer bronchiolo-alvéolaire, en raison de la fréquence (environ 1/3 des cas) avec laquelle ses débuts sont multicentriques et rapidement bilatéraux. Nous rappelons à ce sujet que la diffusion de ses foyers l'avait fait rapprocher tout d'abord d'une pneumonie virale du mouton : le Jaagziekte.

Les premières observations qui signalent des cancers bilatéraux sont d'ordre anatomique, elles sont dues en

France à LETULLE en 1924, HUGUENIN en 1928.

La question n'est entrée dans le domaine clinique qu'après 1950 avec le travail de BALMES et THEVENET, l'observation de BROCARD, CHOFFEL et HAAGE en 1955. Ces auteurs considèrent qu'il s'agit de métastases. Une étude anatomique italienne approfondie de MARINO et BIANCHI en 1953 avait montré que chez les sujets décédés de cancers bronchiques, on trouvait des métastases parenchymateuses controlatérales dans environ 30 % des cas. En 1957, LEMOINE et CHRETIEN démontraient chez trois malades, par des biopsies bronchoscopiques bilatérales, que le processus cancéreux pouvait se développer des deux côtés à la fois pour des tumeurs épidermoïdes : plutôt que d'évoquer une dualité tumorale, ils pensent que ces faits traduisent une origine multicentrique d'une tumeur primitive ou bien un processus de propagation tumorale en surface.

Cependant la notion de cancers bronchiques bilatéraux simultanés et indépendants venait d'être établie d'une façon formelle par la belle observation de CHAUVET et FEUARDENT en 1954, qui établit la coexistence d'une tumeur épidermoïde à droite et d'une tumeur anaplasique à petites cellules à gauche.

Peut-on démontrer que deux cancers épidermoïdes bilatéraux constituent des tumeurs indépendantes ? RYAN et MAC DONALD le pensent, qui signalent en 1956 l'existence d'un carcinome in situ d'un côté et d'un cancer bronchique invasif de l'autre.

AUERBACH et Coll. considèrent de même qu'un cancer in situ isolé doit être considéré comme une tumeur primitive.

Par une étude anatomique approfondie de 258 sujets décédés de cancer bronchique ils découvrirent dans 9 cas (soit 3,5 %) un processus tumoral du côté opposé, qui présente, selon eux, tous les caractères permettant d'affirmer qu'il s'agit d'un cancer primitif.

Ces faits sont d'un grand intérêt mais n 'entraînent pas une totale conviction : seule la différence de nature histologique de deux tumeurs permet d'affirmer scientifiquement leur indépendance. Ce point de vue vien t de nouveau d'être défendu par PAILLAS, BOUVIER et BLANCHON à propos de deux observations du même type que celle de CHAUVET et FEUARDENT où coexistent une tumeur épidermoïde d'un côté et une tumeur à petites cellules de l'autre.

Ainsi le nombre des cancers simultanés et indépendants reste très faible. Nous en avons relevé 6 cas dans la littérature, nous les avons réunis dans le tableau suivant :

	AUTEURS	ANNEE	PREMIERE LOCALISATION	HISTOLOGIE PREMIERE TUMEUR	INTERVENTION	DEUXIEME
I	CAMPIONE OYASU	1973	Lobe supérieur droit	carcinome épidermoïde bien différencié	pneumonectomie droite	lobe supérieu
2	CHAUVET FEUARDENT	1954	Lobe supérieur droit 1952	carcinome épidermoïde différencié mature	PAS	lobe supérieu 1953
3	HARSTOCK FISCHER	1961	poumon droit 1960	carcinome épidermoïde différencié mature	radiothérapie 5200 rads PG 3200 rads PD	poumon 1960
4	PAILLAS BOUVIER BLANCHON LADOUCH VIELLEFOND	1970	lobe supérieur gauche	carcinome épidermoïde différencié mature keratinisant		lobe inférieu
5		1971	lobe supérieur gauche	carcinome épidermoïde différencié mature keratinisant		lobe supérieu
6	WATSON CAMERON PERCY	1964	lobe supérieur gauche	carcinome épidermoïde bien différencié		lobe supérieu

LOCALISATION	HISTOLOGIE DEUXIEME TUMEUR	NOMBRE D'ANNEES entre les TUMEURS	A U T O P S I E
droit	carcinome anaplasique à petites cellules	simultanés	METASTASES ANAPLASIQUES foie - ganglions cervicaux METASTASES EPIDERMOIDES ganglion hilaire
gauche	carcinome anaplasique à petites cellules	simultanés	METASTASES EPIDERMOIDES Ganglions médiastinaux METASTASES ANAPLASIQUES sternum Pas d'autre cancer ailleurs
gauche gauche	carcinome anaplasique à petites cellules	simultanés	METASTASES ANAPLASIQUES cerveau - peau - pancréas thyroïde - surrénales - os ganglions bilaires - abdominaux - médiastin - plèvre
droit	carcinome anaplasique à petites cellules	simultanés	METASTASES ANAPLASIQUES surrénale gauche pas de tumeur ailleurs
droit	carcinome anaplasique à petites cellules	simultanés	METASTASES ANAPLASIQUES foie - pédicule hépatique et pré-pancréatique
droit	carcinome anaplasique à petites cellules	simultanés	METASTASES EPIDERMOIDE Ganglions médiastinaux METASTASES ANAPLASIQUES Psoas droit

D - GUERISON D'UN CANCER BRONCHIQUE SUIVIE D'UN SECOND CANCER BRONCHIQUE

Ces cas très particuliers évidemment de cancers bronchiques successifs, puisqu'ils exigent la guérison du premier cancer, sont plus rares encore que les cancers bronchiques simultanés et indépendants que nous venons de passer en revue.

Nous avons fait le relevé de la littérature qui se trouve exposé dans le tableau suivant :

AUTEURS	PREMIERE TUMEUR	SURVIE (1)	DEUXIEME TUMEUR
BAKER 1963	adénocarcinome bronchique poumont droit	4,5 ans	carcinome épidermoïde bronche lobaire supérieure gauche
BOUCOT 1965	1) carcinome épidermoïde lobe supérieur droit	8,5 ans	carcinome épidermoïde hile droit
	2) carcinome épidermoïde poumon gauche	9 ans	carcinome à petites cellules lobe supérieur droit (trouvé à l'autopsie)
BRYSON-SPENCER 1951	Carcinome épidermoïde	?	carcinome épidermoïde lobe inférieur droit
CLIFTON 1964	1) carcinome épidermoïde lobe inférieur gauche	10 ans	carcinome épidermoïde lobe inférieur droit
	2) cancer bronchiolo-alvéolaire lobe inférieur gauche	4,5	carcinome bronchiolo-alvéolaire lobe supérieur gauche
	3) cancer bronchiolo-alvéolaire lobe inférieur droit	6 ans	cancer bronchiolo-alvéolaire lobe supérieur gauche
	4) cancer épidermoïde lobe inférieur gauche	3 ans	cancer bronchiolo alvéolaire lobe supérieur droit

(1) survie entre la première intervention et les premières manifestation du deuxième cancer.

TRAITEMENT DE LA PREMIERE TUMEUR	METHODE DIAGNOSTIQUE DE LA DEUXIEME TUMEUR	AUTOPSIE
pneumonectomie droite	autopsie	pas de tumeur ailleurs
lobectomie supérieure droite	aspiration bronchique classe IV Bilobectomie droite	encore vivant lors de la publication
pneumonectomie gauche	autopsie	métastases hépatiques
lobectomie inférieure gauche	thoracotomie droite	PAS
lobectomie inférieure droite	thoracotomie gauche	PAS
lobectomie inférieure droite	thoracotomie gauche	PAS
lobectomie inférieure gauche	thoracotomie droite	PAS

AUTEURS	PREMIERE TUMEUR	SURVIE	DEUXIEME TUMEUR
DELARUE-PAILLAS 1971	carcinome épidermoïde mature différencié lobe inférieur gauche	7 ans	carcinome anaplasiqu à petites cellules lobe inférieur droit
DEPIERRE (observation personnelle) 1973	carcinome épidermoïde différencié mature de la bronche lobaire supérieure gauche	13 ans	carcinome anaplasiqu à petites cellules lobe inférieur droit
GLENNIE 1964	carcinome épidermoïde lobe supérieur gauche	9 ans	carcinome anaplasiqu à petites cellules + carcinome épidermoïd lobe supérieur droit
HOLLERAN ?	carcinome épidermoïde bien différencié	?	carcinome anaplasique à petites cellules
HUGUES 1960	1) carcinome épider-moïde lobe supérieur gauche	9 ans	carcinome épidermoïde lobe supérieur droit
	2) carcinome épider-moïde lobe supérieur gauche	10 ans	carcinome épidermoïde lobe supérieur droit

TRAITEMENT DE LA PREMIERE TUMEUR	METHODE DIAGNOSTIQUE DE LA DEUXIEME TUMEUR	AUTOPSIE
PNEUMONECTOMIE gauche	autopsie	pas de récidive à gauche. Métastases anaplasiques dans plusieurs viscères
pneumonectomie gauche	autopsie	pas de récidive à gche Métastases anaplasiques multiples : foie, vertèbres, ganglions
lobectomie supérieure gauche	thoracotomie droite	malade vivant àu moment de la publication : en bonne santé
		PAS
pneumonectomie gauche	thoracotomie droite	PAS
pneumonectomie gauche	bronchoscopie + biopsies positives	vivant au moment de la publication

AUTEURS	PREMIERE TUMEUR	SURVIE (1)	DEUXIEME TUMEUR
LEAFSTEDT 1968	carcinome épidermoïde lobe supérieur droit	4,5 ans	adéno-carcinome bronchique lobe supérieur gauche
LEGAL 1961	1) carcinome épidermoïde différencié mature lobe supérieur droit	4 ans	carcinome épidermoïde différencié mature lobe supérieur gauche et lobe inférieur gauche
	2) carcinome épidermoïde peu différencié lobe supérieur gauche	4 ans	
	3) carcinome épidermoïde bien différencié mature lobe supérieur gauche	5 ans	carcinome épidermoïde du larynx opéré
		5 mois	carcinome épidermoïde du lobe supérieur droit
	4) carcinome épidermoïde bien différencié lobe inférieur droit	3 ans	carcinome épidermoïde bien différencié lobe inférieur gauche
LEHMAN 1966	1) carcinome épidermoïde lobe supérieur gauche	7 ans	adéno-carcinome bronchique lobe supérieur droit

TRAITEMENT DE LA PREMIERE TUMEUR	METHODE DIAGNOSTIQUE DE LA DEUXIEME TUMEUR	AUTOPSIE
lobectomie supérieure droite	thoracotomie gauche + lobectomie supérieure gauche	PAS
		pas de récidive à droite
	autopsie	pas de récidive à gauche, mais carcinome épidermoïde peu différencié à droite
		PAS
		encore vivant lors de la publication
lobectomie supérieure gauche	thoracotomie droite	PAS

AUTEURS	PREMIERE TUMEUR	SURVIE (1)	DEUXIEME TUMEUR
LEHMAN 1966	2) adénocarcinome bronchique lobe supérieur gauche	2 ans	carcinome épidermoïde lobe supérieur droit
OUDET 1965	1) carcinome épidermoïde lobe inférieur gauche	5 ans	carcinome épidermoïde lobe supérieur droit
	2) carcinome épidermoïde lobe inférieur gauche	6 ans	carcinome épidermoïde lobe supérieur droit
	3) carcinome épidermoïde lobe supérieur gauche	3 ans	carcinome épidermoïde lobe supérieur droit
PAYNE 1962	carcinome indifférencié à larges cellules lobe supérieur gauche	9 ans	carcinome indifférencié à larges cellules lobe supérieur droit

TRAITEMENT DE LA PREMIERE TUMEUR	METHODE DIAGNOSTIQUE DE LA DEUXIEME TUMEUR	AUTOPSIE
lobectomie supérieure gauche	thoracotomie droite	PAS
pneumonectomie gauche	bronchoscopie + aspirations positives	PAS
pneumonectomie gauche	bronchoscopie + aspirations positives	PAS
pneumonectomie gauche	bronchographie	PAS
lobectomie supérieure gauche	thoracotomie droite avec lobectomie supérieure droite	PAS

AUTEURS	PREMIERE TUMEUR	SURVIE (1)	DEUXIEME TUMEUR
PIERON 1967	carcinome épidermoïde pyramide basale droite	8 ans	carcinome épidermoïde lobe supérieur gauche
ROBINSON 1958	carcinome épidermoïde	5 ans	adéno-carcinome bronchique
SHIELDS 1964	1) carcinome épidermoïde bien différencié lobe inférieur droit	30 mois	carcinome anaplasique à grandes cellules lobe supérieur gauche
	2) carcinome épidermoïde lobe supérieur gauche	30 mois	carcinome épidermoïde lobe inférieur droit
WILLIAMS 1952	carcinome épidermoïde	3 ans	carcinome épidermoïde

TRAITEMENT DE LA PREMIERE TUMEUR	METHODE DIAGNOSTIQUE DE LA DEUXIEME TUMEUR	AUTOPSIE
bi-lobectomie inférieure et moyenne droite	Thoracotomie gauche	PAS
		métastases de la deuxième tumeur cerveau et reins
pneumonectomie droite	thoracotomie gauche	pas d'autopsie
pneumonectomie gauche	thoracotomie droite + lobectomie inférieure droite	pas de métastase ailleurs. Pas de récidive
		pas de tumeur ailleurs

Il apparaît qu'il n'a été publié jusqu'ici que 30 cas (dont celui présenté dans ce travail) de cancers bronchiques successifs pouvant être considérés comme indépendants.

Mais, comme nous allons le voir, une étude attentive de chacune de ces observations, montre que rares sont celles où sont respectés les critères indispensables pour prouver l'autonomie de chaque tumeur, c'est à dire

1°) une histologie bien précisée et différente pour chaque tumeur

2°) une vérification nécropsique

A la suite de DELARUE, PAILLAS et COLL, nous pensons que, de cet ensemble, on ne peut retenir comme étant au-dessus de toute discussion que trois observations, nommément celle de BAKER, le cas n° 2 de BOUCOT, celle de DELARUE et PAILLAS auxquelles nous pouvons adjoindre notre observation rapportée ci-dessus.

En effet, vingt six autres observations sont sujettes à caution pour les raisons suivantes :

a) d'emblée, il est deux cas (BRYSON en 1951 et HOLLERAN) pour lesquels, par manque de précision, il est difficile de savoir si les deux cancers sont simultanés ou successifs.

b) quatorze autres observations rapportent la succession de deux cancers épidermoïdes. Or, nous avons déjà insisté

sur cette question, de tels faits en toute rigueur scientifique n'emportent pas la conviction car il peut s'agir de tumeurs pluricentriques et surtout de métastases : ce sont les observations de SHIELD en 1964, LEGAL : 4 cas (1961), WILLIAMS (1952), HUGUES, 2 cas (1960); CLIFTON (1964), OUDET, 3 cas (1965), cas n° 1 de BOUCOT (1965), PIERON (1967).

c) Le cas de ROBINSON (1958) concerne un adénocarcinome survenant cinq ans après un cancer épidermoïde. Les détails sur les deux tumeurs au point de vue histologique nous manquent et, pour l'adénocarcinome l'auteur lui-même ne peut éliminer une métastase d'un cancer du rein.

d) l'observation de GLENNIE (1964) ne peut également être retenue car les ganglions médiastinaux prélevés au moment de l'intervention sur le carcinome anaplasique, présentaient des différenciations épidermoïdes, si bien que la deuxième tumeur ne peut être considérée formellement comme un carcinome anaplasique à petites cellules.

e) CLIFTON (1964) présente deux observations de cancers bronchiolo)alvéolaires, dont la nature métastatique ne peut être éliminée, en l'absence pour ces deux cas de vérification anatomique.

f) Mêmes critiques, absence d'autopsie, pour les observations de SHIELD (1964), PAYNE (1962), LEHMAN (1966) et LAEFSTEDT (1968).

Les trois observations retenues de cancers bron-

chiques successifs et indépendants après guérison de la première tumeur présentent les caractéristiques suivantes :

1) L'observation de BAKER : il s'agissait d'un carcinome épidermoïde de la bronche lobaire supérieure gauche survenant 4 ans et demi après un adénocarcinome bronchique du poumon droit, traité par pneumonectomie.

La garantie d'une autopsie complète montrant l'absence de toute autre tumeur que pulmonaire nous permet de retenir ce cas, car on imagine mal qu'une tumeur primitive d'un autre viscère reste indécelable plus de quatre ans après avoir donné une seule métastase pulmonaire.

2) L'observation n° 2 de BOUCOT concerne un homme dont le diagnostic de cancer épidermoïde différencié mature a été posé lors d'une thoracotomie qui a été complétée par une pneumonectomie gauche en avril 1953.

Le malade va très bien pendant 8 mois et demi, au bout desquels on note une réapparition de la dyspnée et l'installation d'une anorexie. La radiographie du thorax met en évidence une opacité du champ pulmonaire droit, mais aucune investigation complémentaire ne peut être pratiquée, car l'état respiratoire s'aggrave très rapidement et le malade meurt deux jours plus tard.

L'autopsie complète est pratiquée et montre l'existence d'un carcinome anaplasique à petites cellules du lobe supérieur droit, typique au point de vue histologique, il

existait des métastases hépatiques. Mais on ne retrouve aucune récidive, ni métastase du cancer épidermoïde antérieur.

3) Pour l'observation de DELARUE, PAILLAS et COLL, il s'agissait d'un homme de 51 ans qui présentait en 1962, un carcinome épidermoïde différencié mature, bourgeonnant de la bronche souche gauche.

Une pneumonectomie est réalisée et l'examen macroscopique et histologique de la pièce opératoire confirment ce diagnostic de cancer épidermoïde différencié.

Ensuite le malade est régulièrement suivi et mène une vie normale et active pendant 7 ans, sans autre trouble qu'une dyspnée d'effort.

En janvier 1969, à la suite d'un syndrome douloureux thoracique, gauche, la radiographie pulmonaire met en évidence une opacité peu dense de la base droite, s'accompagnant d'une accentuation de la dyspnée, d'une asthénie sans amaigrissement.

La bronchoscopie montre que la muqueuse de la bronche intermédiaire droite est boursoufflée sans bourgeonnement, les biopsies sont négatives. L'état respiratoire s'aggrave rapidement et le malade meurt un mois après son hospitalisation.

A l'autopsie la bronche inférieure est le siège d'une tumeur qui conflue avec de volumineux paquets ganglionnaires métastatiques et l'on trouve des métastases dans le foie, la tête du pancréas, les reins, les surré-

nales, l'encéphale.

L'examen histologique montre qu'il s'agit d'un carcinome anaplasique à petites cellules typique, tant pour la tumeur principale que dans les métastases viscérales et ganglionnaires avec une structure très homogène faite de massifs compacts de petites cellules très chromophiles à cytoplasme à peine visible. Ces massifs sont accompagnés d'une charpente congestive propre, vectrice de nombreux vaisseaux.

A noter que le moignon de la bronche souche gauche est indemne de tout processus tumoral.

Dans ces 3 observations, ainsi que dans la nôtre, les contrôles anatomiques, les critères histologiques, les longs délais (de 4 à 13 ans) qui séparent les deux tumeurs ne laissent pas place au doute sur la guérison de la première tumeur et l'indépendance de la deuxième à cet égard. D'autant plus que la naissance et l'évolution du deuxième cancer bronchique constituent à priori une preuve que l'organisme du malade est redevenu favorable au développement d'un processus malin.

L'intérêt des observations de BOUCOT, DELARUE et la nôtre, se trouve basé sur la notion, admise d'un consensus général, de la différence d'identité des formes épidermoïdes et micro-cellulaire des cancers bronchiques, qui ne peuvent pas avoir de lien direct entre elles.

Nous reverrons donc rapidement les caractéristi-

ques habituellement attribuées à chacun de ces types de tumeur.

1°) LE CANCER EPIDERMOIDE des bronches est actuellement la forme la plus fréquente des épithéliomas bronchiques. Il se développe essentiellement chez l'homme à partir de la cinquantaine et il est universellement admis que le tabac, par le truchement de la cigarette, en est le facteur étiologique prédominant (et pourtant ni nécessaire, ni suffisant).

Le phénomène de métaplasie malpighienne rend compte de la différenciation morphologique de cette tumeur née d'un épithélium cylindrique et glandulaire.

L'évolution de ce cancer s'étend sur plusieurs années, la phase apparente clinique d'évolution spontanée ayant en moyenne une durée de 1 à 2 ans. Son pouvoir métastatique est modéré. L'exérèse chirurgicale permet d'obtenir une guérison clinique dans 10 à 15 % des cas.

2°) Le cadre nosologique du CANCER A PETITES CELLULES est beaucoup plus difficile à cerner et bien des opinions se sont succédées à son sujet. Son histoire nous est rapportée dans un travail de BARIETY, DELARUE et PAILLAS (1949).

Longtemps, à la fin du siècle dernier et au début du nôtre, ce cancer fut tenu pour un sarcome, puis progressivement désigné épithélioma à petites cellules rondes et "cancer à cellules en grains d'avoine" (BARNARD - 1927).

En France, le problème est définitivement jugé par

la Thèse de R. HUGUENUN en 1928, qui les dénomme Epithéliomas à petites cellules. Cependant, en 1931, BAUDOUIN, DOUBROW et EVEN pensent qu'ils ont une origine particulière et en font un "épithélioma myo-épithélial". Quelques années plus tard, VERSCHUEREN leur assigne une origine glandulaire, mais altérée par un processus métaplasique. Cependant les tenants d'une origine conjonctive ne désarment jamais totalement : ROUBIER dans le Traité de Médecine en 1948, fait siennes les idées de POLICARD sur la nature histiocytaire des cellules alvéolaires et range ces tumeurs à petites cellules dans les histiocytomes.

Récemment encore, LAVAL, LAMY pensent q u'il faut distinguer :

a) les tumeurs à cellules en grains d'avoine qui seraient des épithéliomas
b) le type lymphocytique pour lequel se pose le problème de la nature lymphoïde.

Mais une nouvelle hypothèse fort séduisante vient d'être soulevée récemment, qui rattacherait ces tumeurs à la même cellule originelle que les carcinoïdes, la cellule "broncho-chromaffine", soeur de la cellule intestinale de KULTSCHITZKY. Les études ultrastructurales ont d'ailleurs mis en évidence des grains de sécrétion argentaffine comme l'on en trouve dans les tumeurs de lignée endocrinienne. Il s'y ajoute un argument évolutif de grande valeur, la fréquence des syndromes para-néoplasiques par sécrétion de

substances à activité hormonale, provoqués par les tumeurs à petites cellules qui peuvent même être à l'origine d'authentiques syndromes carcinoïdes.

L'histoire clinique de ces cancers est très différente de celles des cancers épidermoïdes. Tout d'abord plus rares (environ 10 % des cancers bronchiques) ils se rencontrent assez souvent chez des sujets plus jeunes, chez des femmes, le rôle du tabac est certainement moins prépondérant que pour les formes épidermoïdes. L'évolution est caractérisée par l'intensité du pouvoir prolifératif de cette tumeur, l'extension médiastinale envahissante, la diffusion métastatique précoce, principalement au foie, à l'encéphale, au squelette. La durée clinique spontanée de la maladie atteint rarement 6 mois. La sensibilité à la radiothérapie et à la chimiothérapie est très grande, mais malheureusement compensée jusqu'ici par la rapidité des reprises évolutives.

EN CONCLUSION de ce rapide aperçu sur les caractéristiques de ces deux formes anatomo-cliniques de cancers bronchiques, on peut assurer qu'il s'agit de deux entités parfaitement distinctes l'une de l'autre et penser, avec KREYBERG, que les carcinomes épidermoïdes sont surtout liés à l'action de facteurs exogènes et que les cancers à petites cellules dépendent beaucoup plus de facteurs endogènes.

IV - LA GUERISON DU PREMIER CANCER BRONCHIQUE

Affirmer la guérison d'un cancer apparaît toujours présomptueux quelle que soit la longueur du délai que l'on s'accorde après élision de la tumeur primitive.

Cette évidence est si grande, qu'il a fallu convenir d'une durée arbitraire de cinq ans pour accorder par présomption aux thérapeutes, le bénéfice de la guérison.

Mais personne n'est dupe de cet euphémisme et quel médecin n'a vu, après dix ans et plus de quiescence, se manifester récidive ou métastases(s) de la tumeur originelle, venant démontrer que la véritable guérison n'était pas obtenue. Cette triste réalité se confirme journellement pour le cancer bronchique qui se classe parmi les plus graves des cancers.

Les statistiques récentes donnent pour les cas ayant bénéficié d'une exérèse chirurgicale un taux de survie de cinq ans qui est de l'ordre de 25 % (BIGNALL, ABBEY-SMITH, STRUG et SHELBY). Mais il ne faut pas oublier que ces opérés à évolution favorable ne représentent guère que 5 % du tout venant des cancers bronchiques (STRUG et SCHELBY).

Le seuil de ces 5 années franchi, la guérison ne peut être encore affirmée et DAUMET, DAUSSY, DEPIERRE et COLL., constatent que 14 % de ces anciens opérés récidivent dans le thorax.

Au delà de dix ans, WATSON relève que sur 56 sujets ayant bénéficié de cette longue survie, 5 vont encore

mourir d'une récidive de leur tumeur bronchique.

Devant de tels faits, on se peut manquer de se poser cette double question : la guérison d'un cancer existe-t-elle et quels peuvent être les critères de la véritable guérison ?

a) guérison spontanée des cancers

Elles sont extrêmement rares et rares de médecins peuvent en faire état sur leur propre expérience. Elles ne sont cependant pas douteuses et PAUWEL et Coll. ont pu relever 400 cas dans la littérature en 1960.

Certaines de ces guérisons sont consécutives à un acte chirurgical partiel, à une infection (erysipèle), mais d'autres se sont produites sans aucune circonstance particulière.

Elles ont un grand intérêt doctrinal car elles permettent d'affirmer qu'un organisme qui a été susceptible d'accepter la naissance et de subir le développement d'un processus tumoral, peut avoir les moyens de faire progresser et disparaître cette néoformation.

En somme, il est possible à un "cancéreux" de redevenir "non cancéreux".

Malheureusement cette éventualité est rarissime,

la fréquence en est évaluée à 1 pour 100 000 cancers.

b) guérison spontanée des cancers bronchiques

Parmi ces guérisons spontanées, le cancer bronchique n'est pratiquement pas cité. On peut relever cependant deux observations où une thérapeutique reconnue insuffisante serait l'amorce à une régression de longue durée dans le premier cas et à la guérison dans le second.

- Le premier cas est rapporté par BELL en 1970

Il s'agissait d'un malade atteint d'un cancer bronchique primitif épidermoïde peu différencié du poumon gauche qui, n'ayant pu être opéré, après thoracotomie exploratrice, reçu 1200 rads sur le thorax. Cinq ans après cette irradiation, l'image pulmonaire était strictement normale et le malade n'avait pas eu de manifestation d'activité de son cancer malgré une consommation très importante de cigarettes à la suite de l'irradiation.

- Le deuxième cas est celui d'ABBEY-SMITH en 1970 :

Le malade porteur d'un carcinome épidermoïde du poumon gauche avait subi une pneumonectomie, mais la totalité de la tumeur n'avait pu être enlevée en raison d'une large adhérence vasculaire et le chirurgien avait abandonné, in situ, un reliquat tumoral de la grosseur d'une cerise.

7 ans plus tard, le malade décédait d'une thrombose

coronarienne (donc cause totalement étrangère au processus néoplasique). Lors de l'autopsie, aucune trace de la tumeur n'avait été retrouvée et il n'existait absolument aucune métastase ailleurs dans l'organisme. La vérification anatomique de la disparition de l'élément tumoral laissé in situ, est un argument de grande valeur pour accepter la guérison.

c) Guérison chirurgicale du cancer bronchique

Avec l'observation rapportée ci-dessus nous avons pu relever dans la littérature trois autres cas de cancers bronchiques dont la guérison chirurgicale nous paraît prouvée : soit 3 fois pour un carcinome épidermoïde, une fois pour un adéno-carcinome.

Nous avons déjà développé les arguments en faveur de cette guérison, qui sont, d'une part la vérification anatomique plusieurs années après l'exérèse, mais surtout l'existence d'un cancer successif, apportant, à notre sens, la preuve que le clone cellulaire qui avait engendré la première tumeur était bien définitivement éliminé.

En effet, ce second cancer démontre que l'organisme était à nouveau réceptif à un processus de carcinogénèse qui n'est pas opposé à celui de la 1ère tumeur, comme le démontrent les observations que nous avons citées de ces 2 cancers évoluant simultanément : on est tenté de conclure que le 1er cancer n'a pas récidivé ni métastasé, bien que les conditions fussent favorables, parce que son éradication avait été totale.

L'ensemble de ces faits de guérison spontanée ou post-thérapeutique, que nous venons d'exposer, de même que ceux de cancers successifs qui annulent la première victoire du malade et de la thérapeutique ne peuvent manquer de faire évoquer les processus immunologiques qui jouent certainement un rôle important dans leur déterminisme. Mais jusqu'alors, chez aucun de ces malades, une enquête immunologique n'avait été entreprise et l'on ne pourrait à leur égard que soulever des hypothèses gratuites sur les mécanismes en cause.

On peut cependant en tirer la conclusion que les médecins carcinologues se doivent dorénavant d'explorer systématiquement sur le plan immunologique leurs malades, comme l'ont entrepris les membres de l'Organisation Européenne de Recherche sur le Traitement du Cancer. Ainsi pourra-t-on, dans un proche avenir recueillir une documentation précieuse sur les réactions des organismes qui guérissent ou non et voir s'ouvrir peut être de nouvelles voies thérapeutiques.

CONCLUSIONS

L'observation d'un cas de guérison d'un cancer épidermoïde bronchique, suivi 13 ans après son exérèse chirurgicale d'un autre cancer à petites cellulles, nous a paru mériter d'être rapportée et confrontée avec un certain nombre de données de la carcinogénèse.

I - LES CANCERS BRONCHIQUES SUCCESSIFS ET INDEPENDANTS

a) les cancers bronchiques simultanés et indépendants

Leur existence a été démontrée par quelques rares observations : nous en avons dénombré 6, dont celle de PAILLAS, BOUVIER, BLANCHON et Coll., de coexistence d'un cancer épidermoïde et d'un cancer à petites cellules.

Il existe, d'autre part, d'assez nombreuses observations de cancers bronchiques épidermoïdes bilatéraux. RYAN et MAC DONALD, AUERBACH se sont efforcés de démontrer que dans certaines circonstances il pouvait s'agir de tumeurs indépendantes.

b) les cancers bronchiques successifs

Sur 29 cas proposés dans la littérature, il nous a paru, à la suite de DELARUE et PAILLAS, que seulement 3 cas pouvaient être retenus sur les critères :

1°) d'une histologie bien précisée et différente pour chaque tumeur

2°) d'une vérification anatomique

Nous pensons pouvoir y ajouter l'observation qui est à l'origine de cette thèse et qui répond à ces exigences. Nous avons exposé à ce propos les caractéristiques propres à chacune de ces grandes formes très tranchées de cancers bronchiques, les Tumeurs épidermoïdes et les Tumeurs à petites cellules.

Pour les premières on peut penser, avec KREYBERG, qu'elles sont surtout provoquées par des facteurs exogènes, le tabac principalement, alors que les secondes dépendraient plus de facteurs endogènes.

II - LA GUERISON DU PREMIER CANCER BRONCHIQUE

Depuis les premières exérèses chirurgicales pour cancer bronchique, le recul commence à devenir important et les chirurgiens publient des statistiques de survies de plus en plus longues. Les dernières comme celle de WATSON, font état des opérés de plus de 10 ans et, parmi ceux-ci, près de 10% meurent encore d'une récidive de leur tumeur.

Il apparaît donc que la durée seule ne peut constituer un critère de guérison.

Nous avons recherché comment se présentait la question de la guérison des cancers - guérison spontanée des cancers en général, dont la grande rareté est estimée à 1

pour 100 000 - guérison de cancers bronchiques après traitements partiels et insuffisants, dont nous avons relaté 2 observations. Nous n'avons pas trouvé de travail d'ensemble sur la guérison des cancers bronchiques.

- Guérison chirurgicale du cancer bronchique

Il semble que les trois observations, qui, comme la nôtre, décrivent le développement d'un second cancer bronchique après exérèse chirurgicale d'une première tumeur différente, dont la vérification anatomique ne trouve plus trace, constituent des faits probants de guérison d'un cancer bronchique, mais certes pas de la maladie cancéreuse.

On peut avancer que la thérapeutique a détruit un clone cellulaire cancéreux, mais que l'organisme a été soumis à nouveau à des facteurs carcinogénétiques locaux et généraux, qui ont engendré un nouveau clone cellulaire malin.

Sur le plan pratique ont peut en déduire :

1°) que le clinicien devra de plus en plus redouter, chez des sujets apparemment guéris d'une tumeur maligne, la naissance d'un second cancer.

2°) la succession de la guérison puis l'apparition d'un nouveau cancer témoigne de variations dans les processus de résistance de l'organisme à cette maladie.

Parmi ceux-ci, les phénomènes immunitaires ont un rôle certain : aussi, mériteraient-ils d'être dorénavant

étudiés chez tous les malades cancéreux (G. MATHE) pour tenter de préciser les conditions qui préparent et accompagnent les évolutions favorables ou défavorables. De nouvelles directives thérapeutiques pourraient sans doute être tirées de cette précieuse documentation.

BIBLIOGRAPHIE

1 - ABBES M. - NAMER M. - PIEROTTI Th.

Les cancers multiples
Sém. des Hop. de Paris - 1968-54-3387

2 - ABBEY-SMITH

Résultats cliniques à long terme après intervention pour cancer bronchique - Thorax 1970 - Tome 25 (Vol. 1)

3 - AUERBACH O. - PURDY STOUT A. - CUYLER HAMMOND E. - GARFINKEL L.

Multiple primary bronchial carcinomas
Cancer, 1967, 20, n° 5, 699

4 - AZZOPARDI JG. - BELLAN AR.

Carcinoid syndrome and cat cell carcinoma of the bronchus
Thorax 1965, 20, 393

5 - AZZOPARDI JG.

Critères biologiques pour le diagnostic du cancer à petites cellules - J. Path. Bact. 1959 - 78 - 513

6 - BAKER NH. - COWLEY RA. - LINBERG E.

A follow up in patients with bronchogenic carcinoma "locally cured" by préopérative irradiation
J. of thoracic surgery 1962 - 46 - 298

7 - BALMES A. - THEVENET A.

Les métastases pulmonaires centro-latérales du cancer bronchique.
La Presse médicale - 1955 - 63 - 1297

8 - BARIETY M. - DELARUE J. - PAILLAS J.

Les carcinomes bronchiques primitifs
Bull. Soc. Med. des Hop. de Paris - 1948 - 3-4 - 186

9 - BARIETY M. - DELARUE J. - PAILLAS J.

Les formes anatomo-cliniques des cancers à petites cellules des grosses bronches
Ann. Méd. 1959 - 50 - 216

10 - BARIETY M. - DELARUE J. - PAILLAS J. - RULLIERE R.

Les carcinomes bronchiques primitifs
Masson et Cie - Ed. 1967 Paris

11 - BARIETY M. - PAILLAS J.

Les aspects bronchoscopiques des cancers bronchiques, les correlations avec le type histologique de la tumeur
Bull. Soc. Med. des Hop. de Paris - 1948 - 32 - 1100

12 - BASSET F.

Ce que le praticien doit savoir de la classification histologique actuelle des cancers bronchiques
La vie Médicale - 1943 - 44 - 777

13 - BELL JW.

Facteurs immunitaires possibles dans la régression spontanée du cancer bronchique
Am. J. Of Surg - 1970 - 120 - 804

14 - BENSH KG. CORRIN B. - PARIENTE R. - SPENCER H.

Oat cell carcinoma of the lung
Cancer 1968 - 22 - 1163

15 - BLADES B. - MAC CORKLE RG.

A case of spontanéous regression of an untreated bronchogenic carcinoma
J. of thoracic surgery - 1954 - 27 - 415

16 - BLAIZOT M.

Cancersbronchiques primitifs bilatéraux
Thèse - Paris - 1963

17 - BOUCOT KR. - COOPER DA. - WEISS W.

The natural history of lung cancer
Am. Rev. Resp. Dis 1964 - 89 - 519

18 - BOUCOT KR. - COOPER DA. - WEISS W.

Second pulmonary neoplasms among long term survivous of lung cancer
Am. Rev. Resp. Dis. 1965 - 92 - 767-774

19 - BRYSON CC. - SPENCER H.

Carcinoma of the bronchus
Quat. J. Med 1951 - 20 - 173

20 - CAMPIONE KM. - OYASU R.

Three simultaneous multiple primary carcinomas in one patient

Chest 1973 - 63 - 444

21 - Cancers bronchiques anaplasiques à petites cellules (3ème journée montpellieraine de Pneumologie - 23-25 octobre 1970)
Poumon et coeur 1971 - 27 - 173

22 - CHAUVET M. FEUARDENT R.

Cancer bronchique bilatéral

Jour. Franc. de Méd. et de Chir. Thor. 1954 - 8 - 377-380

23 - CHAVY A. - PIET R.

A propos des cancers multiples simultanés ou successifs

Gaz. Méd. de France 1962 - 69 - 391

24 - CHRISTENSEN ES.

Diagnosis and treatment of bilateral primary bronchegenic carcinoma

J. of thorac. Surg. 1971 - 61 (n° 4) - 501

25 - COHEN - BUTLER - WATSON - POOL

J. Of. Thorac. Surg. 1950 - 20 - 335

26 - DAUMET Ph. - DAUSSY M. - DEPIERRE R. - GARNIER Ch. PASQUIER P. - VANETTI A.

Etude de 70 cas de survie de plus de 5 ans après résection du cancer broncho-pulmonaire

Rev. Franc. Mal. Resp. 1973 - n° 7, 8 - 785 - 792

27 - DELARUE J. PAILLAS J. - REYNES M. - CAMILLERI JP. - CALLARD P.

Carcinomes bronchiques successifs, à propos d'une observation

Arch. Ana. Path. 1971 - 19 - 189, 194

28 - DELARUE J.

Le problème biologique du cancer

Masson et Cie, Editeurs, 1947

29 - DENOIX P. et l'Institut Gustave Roussy
La maladie cancéreuse
J.B. Baillière et Fils, Editeurs, 1968

30 - DENOIX P.
Les cancers humains
Hachette, Edition Paris, 1959

31 - DESAIVE P.
Considérations statistiques et anatomo-cliniques sur 308 cas de cancers multiples
Acta. Gastro-Enterologica Belgica 1956 - 19 - 769

32 - DRASH Eg. - DENIORD Jr. RN.
Bilateral primary simultaneous bronchogenic carcinoma
Dis. Chest 1958 - 34 - 226

33 - FAUVET J. - CHAVY A. - PIET R.
Cancers primitifs multiples
Rev. du Prat. 1964 - 14 - 2149

34 - FAUVET J. - CAMPAGNE J. - CHAVY A. - PIET R.
Guérisons, régressions et rémissions spontanées des cancers
Rev. du Prat. 1960 - 10 - 2349

35 - FAUVET J. - ROUJEAU J. - PIET R.
Les guérisons et régressions spontanées des cancers
Rev. du Prat. 1964 - 14 - 2177

36 - FLAMANT R.
Résultats d'une enquête pronostique inter-hospitalière sur les cancers à petites cellules
Rev. de Tub. et Pneumo. 1966 - 30 - 819

37 - FRIEDRICH Wv
Morphologisch differentes doppelkarzinom des bronchialbaumes
Zbl. Allg. Anat. Path. 1958 - 97 - 446 - 453

38 - GLENNIE JS. - HARVEY PW
Multiple primary carcinoma of the bronchus
J. thorac. Surgery 1964 - 48 - 48

39 - GURKAN J.
Bilatéral bronchogenic carcinoma (report of a case)
Internat Coll of surgeons 1958 - 29 - 763

40 - HANBURY WS.
Two histologically different carcinoma in the same lung
J. Path. Bact. 1961 - 81 - 540 - 541

41 - HARSTOCK RJ. - FISHER ER.
Bilatéral primary invasive carcinoma of the lung
Dis. Chest. 1961 - 39 - 421 - 424

42 - HIGGINS GA. - LAWSTON R. - HEILBRUNN A. - KEEHN J.
Prognostic factors in lung cancer
Ann. of thor. surgery. 1969 - 7 - 472

43 - HOLLERAN BJ. - OKINAKA AJ.
Bilatéral apical carcinoma of the lung
J. Thorac. Surg. 1969 - 57 - 853

44 - HOWARD SA. - WILLIAMS MJ.
Bilateral simultaneous occurence of primary squamous cell carcinoma of the lung.
Cancer 1957 - 10 - 1182

45 - HUGHES RK. - BLADES B.
Multiple primary bronchogenic carcinoma
J. Thorac. Surg. 1961 - 41 - 421 - 429

46 - HUGUENIN R.
Le Cancer primitif du poumon
Masson & Cie Ed., Paris, 1928

47 - ISRAEL L.
Cancer bronchique à petites cellules. Acquisitions récentes, symptomatologie et traitement
Rev. de Tub et Pneumo. 1966 - 30- 807

48 - ISRAEL L.
Le cancer à petites cellules du poumon
Presse Médicale, 1968 - 76 - 17

49 - KAINBERGER F.
Uber Einen fall von doppeltem primarem bronchuskarzinom
Klin. Med. 1955 - 10 - 354

50 - KATO Y. - FERGUSSON TB. - BERNETT DE. - DURFORD TH.
Oat cell carcinoma of the lung
cancer 1969 - 23 - 517

51 - KREYBERG J.
Histological lung cancer types, a morphological and biological correlation
Norvegian Univer. Press. 1962

52 - KREYBERG J.
Histological typing of lung tumors
World health organisation Ed. Genève, 1967

53 - LANGSTON HT. - SHERRICK JC.
Bilateral simultaneous bronchogenic carcinoma
(Report of a case of surgical excision)
J. Thor. Sur. 1962 - 43 - 742

54 - LAVAL P.
Cancer anaplasique à petites cellules
Rev. Tub et Pneumo. 1966 - 30 - 844

55 - LEGAL Y. - BAUER WC.
Second primary bronchogenic carcinoma, complication of successful lung cancer surgery
J. Thorac. Surg. 1961 - 41 - 114 - 124

56 - LEMOINE JM. - BERLENDIS PA.
Les cancers bronchiques des femmes
Les bronches 1952 - 2 - 315

57 - LEMOINE JM. - CHRETIEN J.
Les cancers bronchiques primitifs bilatéraux (3 cas constatés en endoscopie).
Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1957 - 31/32 1027

58 - MAC GRATH EJ. - GALL EA - KESSLER D.
Bronchogenic carcinoma a product of multiple site of origin
J. Thor. Surgery, 1952 - 24 - 271

59 - MATHE G.

L'approche immunitaire de l'étude et du traitement des cancers.

Concours Médical 1973 - 95 - 12 - 2131

60 - MATHE G.

La machinerie immunitaire pour ou contre le cancéreux ?

Nouv. Presse Médical, 1973 - 2 - 9 - 553

61 - MOBLEY DF.- MARTINEZ AJ.

Two histologically different primary carcinoma of the lung review of the literature and presentation of a case
Cancer (Philad) 1968 - 22 - 287 - 292

62 - MODAI J. - CHRETIEN J. - LEMOINE JM.

Les cancers bronchiques bilatéraux
Les bronches, 1962 - 13 - 399

63 - MOERTEL - DOCKERTY - BAGGENSTOSS

Multiple primary malignant néoplasm

cancer 1961 - 14 - 221

64 - ONUIGBO WJ.

Multiple carcinomata of the lung

Brit. J. Dis. Chest 1962 - 56 - 144

65 - OUDET P. - BOHNER C. - WEITZENBLUM E.

Les cancers pulmonaires primitifs doubles ou successifs

J. Franc. de Med. et de Chir. Thorac. 1965 - 19 -729-764

66 - PAILLAS J. - BOUVIER JB. - BLANCHON P. - LADOUCH A. - VIELLEFOND A.

Cancers bronchiques primitifs indépendants et simultanés

Ann. Ana. Path. 1971 - 16 - 335

67 - PARIENTE R. - EVEN P. - BROUET G.

Etude ultra-structurale des carcinoïdes bronchiques

Presse Médicale 1967 - 75 - 183

68 - PARIENTE R. - EVEN P. - BROUET G.

Ultrastructure des cancers à petites cellules

Presse Médicale 1966 - 30 - 814

69 - PETRIKOVA J. - POLAK E. - STOLZ J.
Contribution à l'étiopathogénie du cancer bronchique primitif en se basant sur la duplicité successive.
Les bronches, 1969 - 19 - 292

70 - PIERON R. - GLUCKMAN JC. - VERLEY JM. - WAPLER CL. - KOURILSKY R.
Carcinome épidermoïde d'un poumon six ans après résection d'un carcinome épidermoïde du poumon opposé.
J. Franc. Méd. Chir. Thorac. 1964 - 3 - 345

71 - PIERQUIN B. - BAILLET F.
Que faire devant le cancer ?
Masson et Cie, Ed. Paris, 1962

72 - PIRCHAN A. - SIKL H.
Cancer of the lung in the miners jachymow (Joackimstal) report of cases observed in 1929 - 1930.
Am. J. Cancer 1932 - 16 - 681 - 722

73 - REBOUL AR. - LEWEST G. - BOURGEON A.
Note concernant 6 cas de cancers bronchiques à petites cellules
Rev. Tub et Pneumo 1966 - 30 - 844

74 - REBOUL J. - DELORME G. - CAILLE JM. - TESSIER JP. - BELLET M.
Particularités du carcinome bronchique à petites cellules.
Sem. des Hôp. 1968 - 44 - 198

75 - RENAUD Cl.
Le cancer bronchique à petites cellules. Etude anatomo-clinique.
Thèse, Paris 1948

76 - RENAULT P. - WEIL J. - KOURILSKY E. - BLAIZOT M.
Les cancers bronchiques primitifs bilatéraux
J. Franç. de Méd. et Chir. Thorac. 1964 - 18 - 267

77 - ROBINSON CLN. - JACKSON CA.
Multiple primary cancer of the lung
J. Thorac. Surg. 1958 - 36 - 166 - 173

78 - ROSTOSKY - SAUPE - SCHMORL
Die bergklankheit der ersbergleute in schnecherg in sachsen
Z. Krebsforsh, 1926 - 23 - 360 - 384

79 - ROUSSY G.
Le cancer
Masson & Cie Ed. (2ème Edition), 1929

80 - RYAN RF. - MAC DONALD JR.
Bronchogenic carcinoma with in situ carcinoma in opposit lung ; report of five cases.
Proc. May. Clinic. 1956 - 31 - 478

81 - SACCOMANO G. - ARCHER VE - JAMES LA. - BECKER PA.
Lung cancer of the uranium miners of the colorado plateau
Health phys. 1964 - 10 - 1195.

82 - SACCOMANO G. - ARCHER VE. - AUERBACH O. KUSCHNER M. - SAUNDERS RP. - KLEIN MG.
Histologic types of lung cancer among uranium miners
Cancers 1971 - 27 - 515

83 - SCHIELD TW. - DRAKE CT. - SHERRICK JC.
Bilateral primary bronchogenic carcinoma
J. Thorac. Surg. 1964 - 48 - 401 - 413

84 - SCHWARTZ M.
A mathematical approach to clinical tumor growth
Cancer 1961 - 14 - 1272

85 - SORS CH. - DELOBEL J.
Nosologie et aspects cliniques des cancers à petites cellules
Rev. Tub et pneumo. 1966 - 30 - 808

86 - THIBAULT P.
Deux formes remarquables de cancers bronchiques
Presse Médicale 1971 à 79 - 2228.

87 - VIDAL J. - MICHEL FB.
Cancer bronchique à petites cellules. Singularités et similitudes.
Rev. du Prat. 1970 - 20 - 373

88 - VIDAL J. - PAGES A. - MICHEL FB. - BALDET P.
Cancer bronchique anaplasique à petites cellules
Le Poumon & le coeur, 1971 - 2 - 173

89 - WALTER HE.
Krebsmetastasen
Basel 1948 - 320

90 - WALTER JB. - PRYCE DM.
The site of origin of lung cancer and its relation to histological type
Thorax 1955 - 10 - 117

91 - WARREN S. - GATES O.
Multiple primary malignant tumors, a survey of the literature and statistical study
Am. J. Cancer 1932 - 2 - 1358 - 1414

92 - WATSON W.
Ten years survival in lung cancer, a study of 56 cases
Cancer 1965 - 18 (vol n° 2) 133

93 - WATSON W. - BERG JW
Oat cell lung cancer
Cancer 1962 - 15 - 759

94 - WATSON W. - CAMERON EA. - PERCU JS.
Multiple primary bronchial carcinoma - Report of 2 cases and a review
Brit. J. Dis. Chest 1964 - 58 - 181 - 197

95 - WEICHERT RF.
The neural ectodermal origin of the peptide secretive endocrine glands. Unnifying concept for the etiology of multiple endocrine adénomatosis and the inappropriate secretions of the peptide hormones by non endocrine tumors.
Am. J. Med 1970 - 49 - 232

96 - WILLIAMS MJ. - HOWARD MJ.
The association of invasive and in situ
Oat Cell type Cancer 1958 - 11 - 939

V u

et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris
Professeur MALET

Le Doyen de la Faculté de Médecine
Paris-Sud
Professeur MONSAINGEON

Le Président de Thèse
Professeur BOUVIER